

PCT

世界知的所有権機関
国際事務局
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



<p>(51) 国際特許分類 A61M 1/34, 1/36</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO99/58172</p> <p>(43) 国際公開日 1999年11月18日(18.11.99)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/02478</p> <p>(22) 国際出願日 1999年5月13日(13.05.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/146717 1998年5月13日(13.05.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 旭メディカル株式会社 (ASAHI MEDICAL CO., LTD.) [JP/JP] 〒100-8482 東京都千代田区神田美土代町9番地1 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 岩元 潮 (IWAMOTO, Ushio) [JP/JP] 〒870-0251 大分県大分市大在中央1-12-4 メゾン芦刈403号 Oita, (JP) 末光淳輔 (SUEMITSU, Junsuke) [JP/JP] 〒870-0274 大分県大分市種具 リバーサイド若葉台10-2 Oita, (JP) 吉田 一 (YOSHIDA, Makoto) [JP/JP] 〒870-0031 大分県大分市勢家町3-4-29 サーバス春日公園502号 Oita, (JP)</p>		<p>(74) 代理人 浅村 皓, 外 (ASAMURA, Kiyoshi et al.) 〒100-0004 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 新大手町ビル331 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AU, CA, CN, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54) Title: FILTER DEVICE AND METHOD FOR PROCESSING BLOOD</p> <p>(54) 発明の名称 血液処理フィルター装置及び血液処理方法</p> <div data-bbox="665 1260 1153 1680"> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>A filter device for processing blood comprising: (1) a filter material which is rolled with the following (a) and (b) layered one upon another, an end of (b) exposed to the outer or inner peripheral surface of the filter material and the both ends thereof sealed liquid-tightly, (a) a blood processing filter layer and (b) a sheet-form spacer layer allowing a smoother blood flow than the blood processing filter layer; and (2) a container housing the filter material (1) which has a blood inlet and a blood outlet, with the blood inlet communicating with the portion of the outer or inner peripheral surface to which the end of (b) is exposed and the blood outlet communicating with a portion, on the opposite side to the blood inlet, of the inner or outer peripheral surface of the filter material.</p>		

(57)要約

以下の(1)及び(2)の構成を有する血液処理フィルター装置：

(1) 以下の(a)及び(b)が積層した状態で巻かれ、(b)がその端部をフィルター材外周面又は内周面に露出させており、両端面が液密に封止されたフィルター材

(a) 血液処理フィルター層、

(b) 該血液処理フィルター層に比し血液がより流れやすいシート状のスペーサ層

(2) 血液入口と出口を有し、血液入口が前記フィルター材の外周面又は内周面の(b)の端部が露出した側に通じており、血液出口が前記フィルター材の内周面又は外周面の血液入口とは反対側の面に通じている、前記フィルター材(1)を納める容器。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	DM ドミニカ	KZ カザフスタン	RU ロシア
AL アルバニア	EE エストニア	LC セントルシア	SD スーダン
AM アルメニア	ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SE スウェーデン
AT オーストリア	FI フィンランド	LK スリ・ランカ	SG シンガポール
AU オーストラリア	FR フランス	LR リベリア	SI スロヴェニア
AZ アゼルバイジャン	GA ガボン	LS レソト	SK スロヴァキア
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB 英国	LT リトアニア	SL シェラ・レオネ
BB バルバドス	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	SN セネガル
BE ベルギー	GE グルジア	LV ラトヴィア	SZ スワジランド
BF ブルキナ・ファソ	GH ガーナ	MA モロッコ	TD チャード
BG ブルガリア	GM ガンビア	MC モナコ	TG トーゴ
BJ ベナン	GN ギニア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BR ブラジル	GW ギニア・ビサウ	MG マダガスカル	TZ タンザニア
BY ベラルーシ	GR ギリシャ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TM トルクメニスタン
CA カナダ	HR クロアチア	共和国	TR トルコ
CF 中央アフリカ	HC ハンガリー	ML マリ	TT トリニダード・トバゴ
CG コンゴ	ID インドネシア	MN モンゴル	UA ウクライナ
CH スイス	IE アイルランド	MR モーリタニア	UG ウガンダ
CI コートジボアール	IL イスラエル	MW マラウイ	US 米国
CM カメルーン	IN インド	MX メキシコ	UZ ウズベキスタン
CN 中国	IS アイスランド	NE ニジェール	VN ヴェトナム
CR コスタ・リカ	IT イタリア	NL オランダ	YC ユーゴスラビア
CU キューバ	JP 日本	NO ノールウェー	ZA 南アフリカ共和国
CY キプロス	KE ケニア	NZ ニュージーランド	ZW ジンバブエ
CZ チェッコ	KG キルギスタン	PL ポーランド	
DE ドイツ	KP 北朝鮮	PT ポルトガル	
DK デンマーク	KR 韓国	RO ルーマニア	

明 細 書

血液処理フィルター装置及び血液処理方法

5. 技術分野

本発明は、多量の血液から特定成分を有効に除去するためのフィルター材を充填した血液処理フィルター装置に関する。

従来技術

- 近年、全身性エリテマトーデス、慢性若しくは悪性関節リウマチ、多発性硬化症、潰瘍性大腸炎、クローン病等の自己免疫疾患又は炎症性腸疾患や白血病、癌などの疾病に対する血液体外循環治療、あるいは臓器移植手術前の免疫抑制の目的で、血液に含まれる特定のタンパク質や白血球等を除去する技術の要求が高まっている。

- これらの用途に用いられる血液処理フィルター装置においては、高い除去能力はもちろんのこと、多量（約2リットルから5リットル）の血液を処理できる能力を併せ持つことが要求される。

- 現在、例えば白血球除去フィルター装置としては、極細繊維からなる平板型の不織布フィルターやフィルターを円筒形状に巻いたもの（特開昭62-243561）が考えられている。しかしながら、上記のような多量の血液をこれらのフィルターを用いて処理すると、処理する血液の状態によって、又は血液抗凝固剤の投与量不足若しくは混合不良などが起こった際に装置内の圧力損失が大きくなってしまいうことから処理速度を落とさねばならず、そのために処理時間が長くなってしまい、さらなる除去効率の改善が必要とされていた。

- 本発明者らが上記フィルター圧力損失上昇の原因を鋭意検討した結果、フィルター内に多量の除去対象物が捕捉されたことによりフィルター内の流路が狭くなったために血液が流れにくくなり圧力が上昇するというような通常のフィルターに見られる除去対象物由来の原因ではなく、血液特有の性質が原因となってフィルター圧力損失が上昇することがわかった。すなわち、本発明者らは血液中の血小板やその他の凝固因子がフィルター材と急激に接触するため活性化され、フィ

ルター表面に閉塞膜を形成してしまうことが原因で血液が流れにくくなり圧力損失が上昇してしまうことを見出したのである。

5 以上の問題を回避するためにはフィルター表面積を大きくすることが有効であると考えられるが、単にフィルターを大きくするのでは、装置の取扱性及び生産性が極端に悪くなる。また、従来の方法によりフィルター材の使用量を一定にしてフィルター表面積を大きくすると、フィルターの厚みが小さくなり目的物質の除去効率が悪くなる。

発明の開示

10 上記の点に鑑み、本発明は、血液中の凝固成分の局所的かつ急激な活性化を抑制することができ、処理速度を下げることなく多量の血液から除去対象物質を高効率に除去することが可能な、圧上昇回避能の高い血液処理フィルター装置を提供することを目的とする。

本発明は、上記目的を達成するために、以下の（１）及び（２）の構成を有する。

15 （１）以下の（ａ）及び（ｂ）が積層した状態で巻かれ、（ｂ）がその端部をフィルター材外周面又は内周面に露出させており、両端面が液密に封止されたフィルター材

（ａ）血液処理フィルター層、

20 （ｂ）該血液処理フィルター層に比し血液がより流れやすいシート状のスペーサ層

（２）血液入口と出口を有し、血液入口が前記フィルター材の外周面又は内周面の（ｂ）の端部が露出した側に通じており、血液出口が前記フィルター材の内周面又は外周面の血液入口とは反対側の面に通じている、前記フィルター材（１）を納める容器。

25 図面の簡単な説明

図１Ａは、スペーサ層が実質的に連続である状態を示す一例である。

図１Ｂは、スペーサ層が不連続である状態を示す一例である。

図２はスペーサ層の具体例である。

図３はフィルター材筒形状の具体例である。

図4は、本発明の血液処理フィルター装置の一つの実施例を表す横断面模式図である。

図5は、本発明の血液処理フィルター装置の一つの実施例を表す横断面模式図である。

- 5 図6は、本発明の血液処理フィルター装置の一つの実施例を表す縦断面模式図である。

発明を実施するための最良の形態

- 本発明でいう血液処理フィルター層とは、血液等の体液から特定の血球、タンパク質等を除去し得るフィルター層であり、除去対象となる血球、タンパク質等
10 を選択的に捕捉し得るフィルター層であることが好ましい。

フィルター層の形態としては、不織布、織布、多孔質体シート等あるいは粒子をシート状の袋に詰めたものなどが考えられるが、除去対象物を白血球とした場合には、除去効率という観点から不織布や多孔質体が好ましい結果を与える。

- 不織布とは、一層以上の繊維の塊を製編織しないで布状構造としたものをいう。
15 繊維の素材としては、合成繊維、無機繊維等が用いられる、中でも合成繊維、例えばポリエチレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレート、ナイロン、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリスチレン、ポリアクリロニトリル等の繊維が好ましく用いられる。

- 不織布を構成する繊維の平均直径は、 $0.3\mu\text{m}$ 以上 $5.0\mu\text{m}$ 未満、好ましくは、 $0.4\mu\text{m}$ 以上 $4.5\mu\text{m}$ 以下、より好ましくは $0.5\mu\text{m}$ 以上 $4.0\mu\text{m}$ 以下である。平均直径が $0.3\mu\text{m}$ より小さくなると血液の流動性が悪くなって装置内の圧力損失が大きくなり、 $5.0\mu\text{m}$ 以上であると白血球除去率等の血液処理性能が悪くなってしまう。
20

- 本発明でいう不織布を構成する繊維の平均直径は、例えば不織布を構成している繊維の走査型電子顕微鏡写真を撮り、無作為に選択した100本以上の繊維の直径を測定し、それらを数平均する方法で求められる。
25

また本発明でいう多孔質体とは、連続開放気孔を有する三次元網目状連続組織を有する構造体をいう。多孔質体の材質は特に限定されず、セルロースやその誘導体などの天然高分子、又はポリオレフィン、ポリアミド、ポリイミド、ポリウ

レタン、ポリエステル、ポリスルホン、ポリアクリロニトリル、ポリエーテルスルホン、ポリ（メタ）アクリレート、ブタジエン・アクリロニトリル共重合体、エチレン・ビニルアルコール共重合体、ポリビニルアセタール、若しくはそれらの混合物などの高分子材料を挙げることができる。

- 5 多孔質体の平均孔径は、 $1.0\mu\text{m}$ 以上 $60\mu\text{m}$ 以下、好ましくは $2.0\mu\text{m}$ 以上 $55\mu\text{m}$ 以下、より好ましくは $3.0\mu\text{m}$ 以上 $50\mu\text{m}$ 以下である。平均直径が $1.0\mu\text{m}$ より小さくなると血液の流動性が悪くなって装置内の圧力損失が大きくなり、 $60\mu\text{m}$ より大きいと白血球除去率等の血液処理性能が悪くなってしまう。
- 10 本発明でいう多孔質体の平均孔径とは、水銀圧入法で測定して得られた値である。水銀圧入法、例えば島津製作所製ポアサイザ9320を用いた測定により、縦軸に細孔の容量の微分値をとり、横軸に孔径をとってグラフを描き、そのピークに当たる点（最頻値）を平均孔径とする。なお、水銀圧入法による測定値としては $1\sim2650\text{psia}$ の圧力範囲で測定した値を用いる。
- 15 さらに血液処理フィルター層の基材表面には、血小板の捕捉率を落とし、除去対象物質のみを選択的に吸着捕捉できるようにするため、血小板低捕捉性高分子でコーティング又はグラフト処理などをもすることもできる。また、血球又は血漿タンパク質などの特定成分をより選択的に吸着し得るリガンドをコーティング又は固定化してもよい。
- 20 本発明に用いられる血液処理フィルター層の厚みとは、血液処理フィルター層とスペーサ層とのある接触面と、隣り合う周の接触面間を結ぶ線が血液処理フィルター層のみを横切るときの最短距離をいう。この厚みは、繊維径又は平均孔径にもよるが、 0.1mm 以上 10.0mm 以下、好ましくは 0.15mm 以上 8.0mm 以下、より好ましくは 0.2mm 以上 5.0mm 以下である。 10.0
- 25 mm よりもフィルター層の厚みが大きいと、限られたフィルター材体積の中でフィルター層を筒状に巻くときの長さが短くなってしまいうため積層されるスペーサ層の長さも制限されてしまい、圧上昇回避を達成することが困難になる。また、厚みが 0.1mm より小さいとスペーサ層と積層される部分のフィルター層の量が極端に制限されてしまうため白血球除去能等の血液処理性能が悪くなってしま

う。

血液処理フィルター層は、ただ一枚のシート状フィルター層から構成されていても、数枚の同一又は多種類のシート状フィルター層から構成されていてもよい。

- 本発明でいうスペーサ層とは、血液処理フィルター層に比し血液がより流れやすい層であり、目の粗い網状の金属や合成樹脂、無機繊維、合成繊維、又は血液処理フィルター層に使用される不織布よりも平均繊維径の大きな不織布なども用いられる。スペーサ層は血液処理フィルター層間に血液の流れやすい部分を確保するために血液処理フィルター層とともに積層されて巻かれるものである。スペーサ層の巻き方向の全長を長さ、巻き方向に垂直な方向の長さを幅としたとき、
- 10 幅はほぼ血液処理フィルター層と同じであることが好ましい。

- スペーサ層は、上記血液処理フィルター層と同様にただ一枚のシートから構成されていても、数枚の同一又は多種類のシート状物質から構成されていてもよいが、フィルター材内で実質的に連続していることが重要である。ここでいう実質的に連続しているとは、スペーサ層の部位間が血液処理フィルター層により遮断
- 15 されることなくつながっていることをいう。図1Aに例示するようにスペーサ層自身は連続していなくても、フィルター材を巻いた結果形成される隙間構造が血液処理フィルター層により遮断されていなければ実質的に連続であるという。また、図1Bに例示するようにスペーサ層が不連続となることもあり得るが、本発明では血液入口側から実質的に連続している部分をスペーサ層と呼び、血液処理
- 20 フィルター層により遮断された以降の部分はスペーサ層と呼ばない。

- 本発明にいうスペーサ部体積率とは、フィルター部が占める体積に対するスペーサ部が占める体積の割合をいう。スペーサ部が一様の厚みでありフィルター材が円筒状であるときには、スペーサ部体積率は下記式(1)で表される。スペーサ部とはスペーサ層のうち内側と外側とを血液処理フィルター層に挟まれ、血液
- 25 入口側から連続している部分をいい、フィルター材の最外周又は最内周から露出している部分、又はフィルター材内で血液入口側とは不連続になっている部分は含まない。スペーサ部体積は、スペーサ部をシート状としたときの体積として計算する。本発明でいうフィルター部とは、スペーサ材のうち最外周又は最内周に露出しているスペーサ層部分を除いた部分に対応するフィルターをいう。

スぺーサ部体積率＝スぺーサ部体積 $[L \times n \times d]$ / フィルター部体積 $[V]$

(1)

フィルター部体積 $[V] = L \times \pi \times (R^2 - r^2)$

ここで、R及びrは、それぞれフィルター部最外周及び最内周における血液処理フィルター層の1周分の長さをもとにフィルター材断面が真円であると仮定したときの半径から求められる。

R：フィルター部外周部半径 (mm)

r：フィルター部内周部半径 (mm)

L：フィルター部幅 (=スぺーサ部幅) (mm)

10 V：フィルター部体積 (mm³)

d：スぺーサ部厚み (mm)

n：スぺーサ部長 (mm)

スぺーサ部体積率の値は、0.3以上0.7以下、好ましくは、0.35以上0.65以下、より好ましくは、0.4以上0.6以下である。スぺーサ部体積率の値が0.3より小さくなると、圧上昇回避能が低くなる。また0.7より大きくなると血液処理フィルター層の量が少なくなってしまうこと、及び、スぺーサ層への血液流れが圧倒的に多くなることから血液と血液処理フィルター層の接触頻度が少なくなり白血球除去性能等の血液理性能が悪くなってしまう。

本発明でいうスぺーサ部厚みとは、血液処理フィルター層とスぺーサ層とのある接触面と、隣りあう周の接触面間を結ぶ線がスぺーサ層のみを横切るときの最短距離をいい、0.5mm以上2.0mm以下、好ましくは0.6mm以上1.9mm以下、より好ましくは0.7mm以上1.8mm以下である。スぺーサ部厚みの値が0.5mmより小さくなると、圧上昇回避能が低くなる。また2.0mmより大きくなると血液処理フィルター層の量が少なくなってしまうこと、及び、スぺーサ層への血液流れが圧倒的に多くなることから血液と血液処理フィルター層の接触頻度が少くなり白血球除去性能等の血液処理性能が悪くなってしまう。

また、スぺーサ部は図2に例示されるような形態のものを血液処理フィルター層と積層することができる。図2において下地の白地の長方形は血液処理フィル

ター層を表し、その上に描かれた小さい正方形の集合体はスペーサ層を表す。層の巻き方向の全長を長さ、巻き方向に垂直な方向の長さを幅としたとき、幅はほぼ血液処理フィルター層と同じであることが好ましい。また、スペーサ部の長さは血液処理フィルター層とほぼ同じだけの長さを有さなくても、少なくとも血液

5 処理フィルター層との積層が開始される血液入口側端部（図2の例では左側）からの長さが血液処理フィルター層の全長の約1/2以上、好ましくは2/3以上、より好ましくは3/4以上あればよい。血液処理フィルター層に対してスペーサ層の積層部分の長さがこれよりも短くなると、血液処理時に所望の圧力上昇回避が実現されない。

- 10 血液処理終了後、装置から血液を回収する際に生理的食塩水等の水溶液を流す代わりに、装置内に空気を入れ、その圧力で血液を押し出すことがある。このような操作を想定した場合には、装置内の残留血液がより回収されやすいようにフィルター部の血液出口側周がすべてフィルター層で閉塞している構造が、より短時間に血液回収が終了するという点で望ましい。一方で高い白血球除去性能等の
- 15 血液処理性能を有しつつ、より優れた圧上昇回避能を実現させるためには、フィルター部外周端と内周端からそれぞれスペーサ層が露出している構造が最も好ましい。すなわち、フィルター部外周と内周とがスペーサ層により連通しているにもかかわらず、高い白血球除去性能等の血液処理性能を有するのである。

- スペーサ層は血液処理フィルター層の血液入口側にその端部を露出させることで、上述の効果を発揮するが、血液入口側が外周面側である場合、スペーサ層を構成する材が血液処理フィルター層間からフィルター材の外周面に露出し、そのまま連続的にフィルター材の外周面の全てを覆う支持体として設けられていてもよい（図4中の（9））。外周面全面にスペーサ層と同様に支持体が存在することにより、容器内壁と血液処理フィルター層との間に支持体の厚み分の均一な空
- 20 間が確保されるので、導入された被処理血液がフィルター材の外周面全体に行き渡りやすくなるからである。このような支持体は、スペーサ層と連続していることが製法的にも容易であって好ましいが、スペーサ層とは独立してフィルター材外周を巻いていてもよい。このような支持体としては、スペーサ層と同様に血液の流通が血液処理フィルター層よりも容易となる多数の開口を有するメッシュ等
- 25

を用いることができる。

以下、主に血液入口側がフィルター材外周面側である場合を例にとって、本発明を述べる。血液処理フィルター層とスペーサ層とからなるフィルター材は、例えば中央部に筒状の空間を有する中空筒形状に巻かれる。フィルター材内側の中空部分5は血液から白血球等の被除去成分が除去された後の血液の回収用流通路となる。中空筒形状は図3に例示するようにどのような形をしていてもよいが、スペーサ層への血液の流れ易さやフィルター材の生産性といった観点からは円筒形状が最も好ましい。フィルター材の大きさは処理する血液量と採用するフィルター材の構成により一義的に決められないが、おおよそ3リットルの血液を処理する10のに外径が30～50mm、高さが100mmから250mmであることが好ましい。

また筒状フィルター材の外径と両端面間の長さの比は、1：10～1：2程度が望ましい。フィルター材体積一定の下で、1：2よりも両端面間の長さが小さくなると、スペーサ層への入口が狭くなることによりスペーサ層への流れが制限15されてしまうため、圧上昇回避能が低くなる。両端面間の長さが1：10よりも大きくなると血液処理フィルター層の厚みが小さくなってしまいうことから性能が低下してしまい、また血液処理フィルター層とスペーサ層とを巻くことが困難となる。

フィルター材の中央の中空部位には、フィルター材の内周面を押さえ中空空間20を確保するために、メッシュや多孔部分を有するパイプなどからなる、フィルター内周面に接する支持体（図4及び図5中の（10））を設けることが好ましい。また、フィルター材の中空部の大きさは、フィルター材の大きさ、すなわちフィルター材の外径や厚み等に応じて適宜決定される。

本発明において、フィルター材はほぼ同様な大きさの筒状の容器に納められ、25両端部は血液が通れないように液密に封止される。封止には血液に接触した際の適合性に優れ、かつ封止に適した液漏れしない材質のものを用いることができる。具体的にはウレタン、シリコンなどの公知の合成樹脂が使用できる。

血液入口は、両端が封止されたフィルター材の外周面側に被処理血液を供給し得る位置であれば、容器の任意の位置に設けてよいが、被処理血液がフィルター

材の外周面へ均等に流れ込み、フィルター材が効率的に利用されるために被処理血液が放射状に分散されるように筒状容器の天井部に設けるのが好ましい。血液出口は中空筒状フィルター材中央の中空部に連通するように、容器底部中央に設けることが好ましい。

- 5 以下図 4～6 を用いて本発明の血液処理フィルター装置の実施形態の一例について、より具体的に説明する。

血液処理フィルター装置 1 は中空円筒状に巻かれたフィルター材 4 と血液入口 3 及び出口 6 を有する容器 2 とからなる。フィルター材はその両端が接着材 5 によって液密に封止され、その外側と血液入口 3 とが、またその内側と血液出口 6
10 とがそれぞれ連続するように容器 2 内に収められる。

被処理血液は血液入口 3 から血液処理フィルター装置 1 内に入る。中空円筒フィルター材 4 の両端面は液密に封止されており血液が通過することはできない。そのため、血液はフィルター材の外周面を構成する血液処理フィルター層 7 の最外層又はスペーサ層 8 の最外層又はスペーサ層 8 の外終端からフィルター材の内
15 部に徐々に浸透していきながら白血球等の被除去成分が捕捉され、円筒フィルター材を通過し終わってフィルター材中央の中空部に集まりそこに連通する血液出口 6 を通って装置外へ出て行く。

フィルター材内部の血液の流れは、血液処理フィルター層 7 に浸入し白血球等の被除去成分が捕捉除去される流れとスペーサ層 8 に沿って流れる流れとの 2 成分が組み合わさった流れとなる。その結果、血液は処理開始後すぐにフィルター
20 材外周部と内部の両方に行き渡り、流動抵抗が大幅に緩和されるので、処理開始から終了までの全時間に渡ってスムーズで効率的な対象物の除去が持続される。

以上のような作用により、フィルター材外周部の血液処理フィルター層を横切って通過する血液流れに加えてスペーサ層に沿って渦巻き状に円筒状フィルター
25 内周面へ向かう血液流れが生じるため、血液と血液処理フィルター層との処理開始初期の接触面積を大きくすることができる。このため、血液が狭いフィルター表面積に集中することによって起こる局所的かつ急激な血液凝固成分の活性化を抑制することができると考えられる。さらに、フィルター材の外周面側に位置する血液処理フィルター層が閉塞してしまった場合でも、スペーサ層を通過してのフ

フィルター材内周面側への血液流路が確保されているので、容器内の圧力損失が上昇せず、処理時間終了時まで処理速度を一定に保つことができる。

以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明する。

実施例 1～4 及び 6～8 並びに比較例 1 及び 2

- 5 白血球除去を目的とした血液処理フィルター層（以下、白血球除去フィルター層という）として平均直径 $1.7 \mu\text{m}$ のポリエステル（PET：密度 1.38 g/cm^3 ）繊維からなる不織布（目付 66 g/m^2 、厚み 0.4 mm ）を幅 150 mm とし、2枚重ねて表 1 中の b（mm）の長さとして用いた。スペーサ層としてポリエチレン製のメッシュ（メッシュサイズ 8、厚み d（mm））を幅 150 mm として用いた。両者を反物状に巻いたときにスペーサ層がスペーサ部長さ n（mm）だけ外周端に重なり、かつスペーサ層が外周部側に露出するように積層し、ポリエチレン製の円筒型メッシュ（メッシュサイズ 8、厚み 1.0 mm 、外径 $2r$ （mm））の周囲に巻いて図 5 に示すような外径 36 mm の中空円筒状フィルター材とした。
- 15 このフィルター材の円筒軸方向両端をウレタンで閉塞し、天井部と底部にそれぞれ血液入口と血液出口を有する内径 41 mm 、長さ 150 mm の円筒状のポリカーボネート容器に、フィルター材の外周面が容器の血液入口に、内周面が容器の血液出口に、それぞれ通じるように納め、白血球除去フィルター装置とした。

実施例 5

- 20 白血球除去フィルター層としてポリビニルホルマールからなる多孔質体（平均孔径 $30 \mu\text{m}$ 、厚み 1.0 mm ）を幅 150 mm 、長さ 680 mm として用いた。スペーサ層としてポリエチレン製メッシュ（メッシュサイズ 8、厚み 1.0 mm ）を幅 150 mm 、スペーサ部長 550 mm として実施例 1～4 と同様に巻いて図 5 に示すような外径 36 mm の中空状フィルター材とした。
- 25 このフィルター材の円筒軸方向両端をウレタンで閉塞し、天井部と底部にそれぞれ血液入口と血液出口を有する内径 41 mm 、長さ 150 mm の円筒状のポリカーボネート容器に、フィルター材の外周面が容器の血液入口に、内周面が容器の血液出口に、それぞれ通じるように納め、白血球除去フィルター装置とした。
- 比較例 1

白血球除去フィルター層として平均直径 $1.7\mu\text{m}$ のポリエステル (PET : 密度 $1.38\text{g}/\text{cm}^3$) 繊維からなる不織布 (目付 $66\text{g}/\text{m}^2$ 、厚み 0.4mm) を幅 150mm 、長さ 680mm とし、2枚重ねて用いた。これをポリエチレン製の円筒型メッシュ (メッシュサイズ8、厚み 1.0mm 、外径 22
5 mm) の周囲に巻いて外径 36mm の中空円筒状フィルター材とした。

このフィルター材の円筒軸方向両端をウレタンで閉塞し、天井部と底部にそれぞれ血液入口と血液出口を有する内径 41mm 、長さ 150mm の円筒状のポリカーボネート容器に、フィルター材の外周面が容器の血液入口に、内周面が容器の血液出口に、それぞれ通じるように納め、白血球除去フィルター装置とした。

10 比較例 2

白血球除去フィルター層として平均直径 $1.7\mu\text{m}$ のポリエステル (PET : 密度 $1.38\text{g}/\text{cm}^3$) 繊維からなる不織布 (目付 $66\text{g}/\text{m}^2$ 、厚み 0.4mm) を幅 150mm とし、2枚重ねて長さ 680mm として用いた。スペーサ層としてポリエチレン製のメッシュ (メッシュサイズ8、厚み 2mm) を幅 15
15 0mm 、長さ 380mm として用いた。両者を反物状に巻いたときに、スペーサ層がスペーサ部長 380mm の長さだけ外周端部側に重なり、かつスペーサ層が外周端に露出しないよう積層し、ポリエチレン製の円筒型メッシュ (メッシュサイズ8、厚み 1.0mm 、外径 8.0mm) の周囲に巻いて外径 36mm の中空円筒状フィルター材とした。

20 このフィルター材の円筒軸方向両端をウレタンで閉塞し、天井部と底部にそれぞれ血液入口と血液出口を有する内径 41mm 、長さ 150mm の円筒状のポリカーボネート容器に、フィルター材の外周面が容器の血液入口に、内周面が容器の血液出口に、それぞれ通じるように納め、白血球除去フィルター装置とした。

実験例 1

25 上述の実施例及び比較例の各々のフィルター装置に、ヘパリン (4,000U / リットル) を抗凝固剤として添加した牛の新鮮血3リットル (白血球濃度4,800~6,800個/ μl 、血小板濃度163,000~239,000個/ μl) を温度 37°C 、流速 $50\text{ml}/\text{min}$ で血液ポンプを用いて流し、フィルター前後の白血球除去率と、装置の圧力損失を調べた。

白血球除去率は、フィルター装置入口側と出口側とでそれぞれ血液を採取し、チュルク染色法により白血球濃度〔個／μリットル〕をカウントした値から次のように算出した。

白血球除去率〔%〕＝（入口側血液の白血球濃度－出口側血液の白血球濃度）

5 $\times 100 / \text{入口側血液の白血球濃度}$

圧力損失は、装置入口側と出口側との血液回路にそれぞれ圧力計を接続し、得られた値から次のように算出した。

圧力損失〔mmHg〕＝入口側の圧力－出口側の圧力

3 リットルの被処理血液を流速 50 ml/min で装置に流して白血球除去処理を試みたとき、装置の圧力損失が 150 mmHg 以下で血液処理が達成された回数の割合をもって血液凝固成分の活性化によるフィルター閉塞に対する耐性評価指標とした。実験は、各々 15 回行った。

実施例及び比較例のフィルター仕様及び実験結果をそれぞれ表 1 及び表 2 に示す。表中、「スペーサ部長」は、白血球除去フィルター層間に挟まれているメッシュの積層部分の長さを、接触しているフィルター層の長さで表しており、フィルター材の最外周及び／又は最内周から露出している部分は含まない。また「フロー達成率」は、圧力損失が 150 mmHg 以上となることなく 3 リットルの血液処理が可能であった達成率を示す。さらに、総合的な性能評価指標として、白血球除去率とフロー達成率の積を 100 で割った値を算出して各仕様を比較した。

20 実施例 9

白血球除去フィルター層として平均直径 1.7 μm のポリエステル（PET：密度 1.38 g/cm³）繊維からなる不織布（目付 66 g/m²、厚み 0.4 mm）を幅 40 mm、長さ 60 mm とし、これを 2 枚重ねて用いた。スペーサ層としてポリエチレン製のメッシュ（メッシュサイズ 8）を幅 40 mm とし、用いた。両者を反物状に巻いたときにスペーサ層がスペーサ部長さ 60 mm だけ外周端に重なり、かつスペーサ層が外周端に露出するように積層し、反物状に巻いて外径 11 mm、内径 6 mm の図 4 に示すような中空円筒状フィルター材とした。

このフィルター材の円筒軸方向両端をウレタンで閉塞し、天井部と底部にそれぞれ血液入口と血液出口を有する内径 13 mm、長さ 45 mm の円筒状のポリブ

ロピレン容器に、フィルター材の外周面が容器の血液入口に、内周面が容器の血液出口に、それぞれ通じるように納め、白血球除去フィルター装置とした。

比較例 3

白血球除去フィルター層として平均直径 $1.7 \mu\text{m}$ のポリエステル (PET: 5 密度 1.38 g/cm^3) 繊維からなる不織布 (目付 66 g/m^2 、厚み 0.4 mm) を幅 40 mm 、長さ 60 mm とし、これを 2 枚重ねて用いた。これを反物状に巻いて外径 11 mm 、内径 8 mm の中空円筒状フィルター材とした。

このフィルター材の円筒軸方向両端をウレタンで閉塞し、天井部と底部にそれぞれ血液入口と血液出口を有する内径 13 mm 、長さ 45 mm の円筒状のポリブ
10 ロピレン容器に、フィルター材の外周面が容器の血液入口に、内周面が容器の血液出口に、それぞれ通じるように納め、白血球除去フィルター装置とした。

実験例 2

実施例 9 及び比較例 4 のフィルター装置に、ACD-A を抗凝固剤として添加した (血液 : 抗凝固剤 = 8 : 1) ヒトの新鮮血 15 ミリリットル (白血球濃度 4, 15 $650 \text{ 個}/\mu\text{l}$ 、血小板濃度 $204,000 \text{ 個}/\mu\text{l}$) を、流速 1 ml/min で血液ポンプを用いて流し、フィルター前後の白血球除去率と、血小板活性化指標として PF4 (血小板第 4 因子) 及び $\beta\text{-TG}$ (ベータトロンボグロブリン) の濃度を測定した。

白血球除去率は、フィルター装置入口側と出口側とでそれぞれ血液を採取し、
20 チュルク染色法により白血球濃度 [$\text{個}/\mu\text{リットル}$] をカウントした値から次のように算出した。

$$\text{白血球除去率} [\%] = (\text{入口側血液の白血球濃度} - \text{出口側血液の白血球濃度}) \times 100 / \text{入口側血液の白血球濃度}$$

結果を表 3 に示す。

25 本願のフィルター材構造の場合は、既存のフィルター構造に比し、血小板の活性化が抑制されていることがわかる。

表 1

	2R フィルター部 外径	2r フィルター部 内径	L フィルター 部幅 ・スペーサ 部幅	V フィルター部 体積	b 白血球 除去層 長	d スペーサ部 厚み	n スペーサ部 長	D スペーサ部 体積率
	(mm)	(mm)	(mm)	(mm ³)	(mm)	(mm)	(mm)	
実施例1	36	8	150	145000	680	1.0	550	0.57
実施例2	36	8	150	145000	680	1.0	340	0.45
実施例3	36	16	150	123000	680	0.5	650	0.40
実施例4	36	8	150	145000	380	2.0	340	0.70
実施例5	36	8	150	145000	680	1.0	550	0.57
実施例6	36	18	150	115000	680	0.3	650	0.26
実施例7	36	8	150	145000	680	1.0	120	0.12
実施例8	36	8	150	145000	320	2.5	300	0.78
比較例1	36	22	150	96000	680	0.0	0	0.00
比較例2	36	8	150	145000	380	2.0	340	0.70

表 2

	A 白血球除去性能 (%)	B 70-達成率 (%)	C 総合性能指標 (A×B) / 100
実施例1	97.6	100	97.6
実施例2	98.5	80	78.8
実施例3	98.1	87	85.3
実施例4	91.5	100	91.5
実施例5	96.5	100	96.5
実施例6	97.0	53	51.4
実施例7	98.5	60	59.1
実施例8	58.6	100	58.6
比較例1	98.9	33	32.6
比較例2	92.2	40	36.9

表 3

	白血球除去率 (%)
実施例9	97.6
比較例4	100

	PF4 (ng/ml)	β -TG (ng/ml)
実施例9	102	976
比較例4	208	1620

産業上の利用可能性

- 5 本発明の血液処理フィルター装置は、数リットルオーダーの多量の血液を処理しても血液中の凝固成分の活性化に伴ってフィルター材が閉塞することがないので、所望量の血液の全量から目的物質を高効率に除去できる。

請求の範囲

1. 以下の(1)及び(2)の構成を有する血液処理フィルター装置：
 - (1) 以下の(a)及び(b)が積層した状態で巻かれ、(b)がその端部をフ
- 5 ィルター材外周面又は内周面に露出させており、両端面が液密に封止されたフィルター材
 - (a) 血液処理フィルター層、
 - (b) 該血液処理フィルター層に比し血液がより流れやすいシート状のスペーサ層
- 10 (2) 血液入口と出口を有し、血液入口が前記フィルター材の外周面又は内周面の(b)の端部が露出した側に通じており、血液出口が前記フィルター材の内周面又は外周面の血液入口とは反対側の面に通じている、前記フィルター材(1)を納める容器。
- 15 2. スペーサ部体積率が0.3以上0.7以下である請求項1記載の血液処理フィルター装置。
3. スペーサ層厚みが0.5mm以上2.0mm以下である請求項1又は2記載の血液処理フィルター装置。
4. スペーサ層がフィルター材の血液出口側表面には露出していない請求項1～3のいずれか一項記載の血液処理フィルター装置。
- 20 5. スペーサ層がフィルター材の最外周に露出しており、内周には露出していない請求項1～4のいずれか一項記載の血液処理フィルター装置。
6. 前記血液処理フィルター層が白血球除去フィルター層である請求項1～5のいずれか一項記載の血液処理フィルター装置。
7. 血液を請求項1～6のいずれか一項記載の血液処理フィルター装置により
- 25 処理した後、通過した溶液を回収することを含む、成分の調整された血液を得る方法。

FIG. 1A

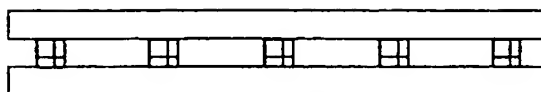


FIG. 1B

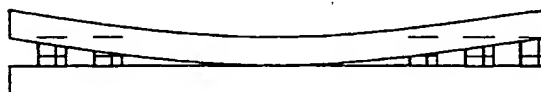


FIG. 2

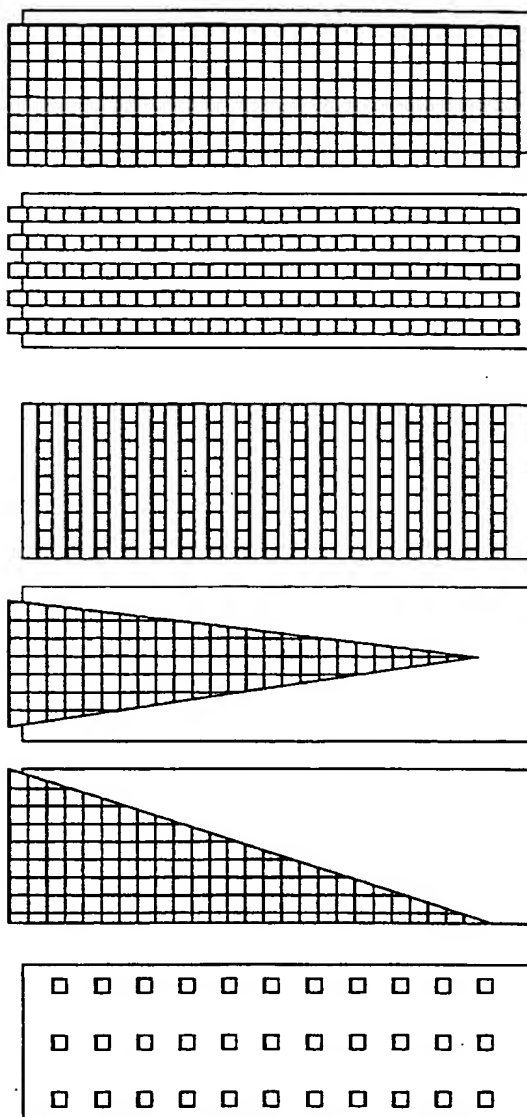


FIG. 3

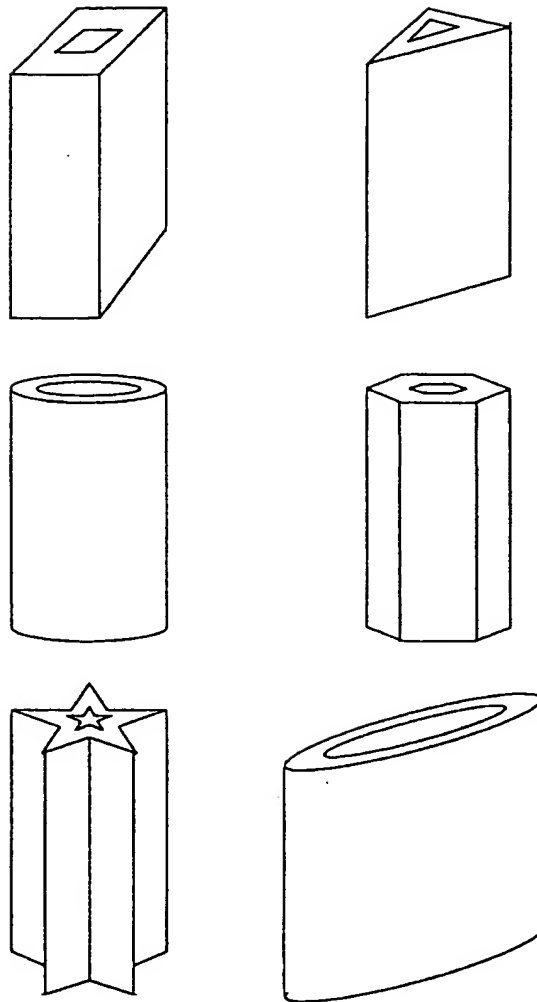


FIG. 4

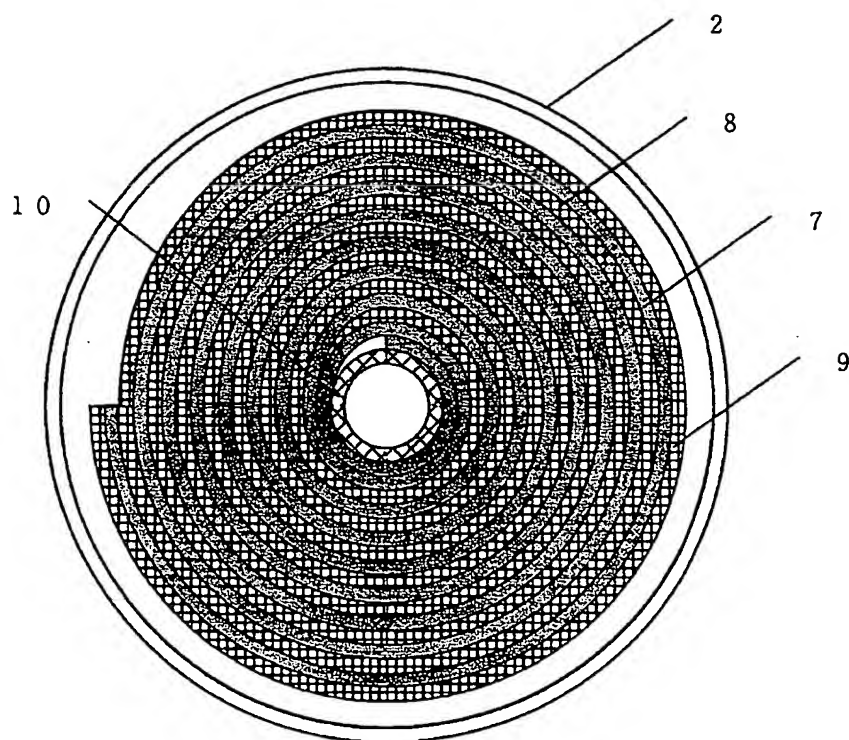


FIG. 5

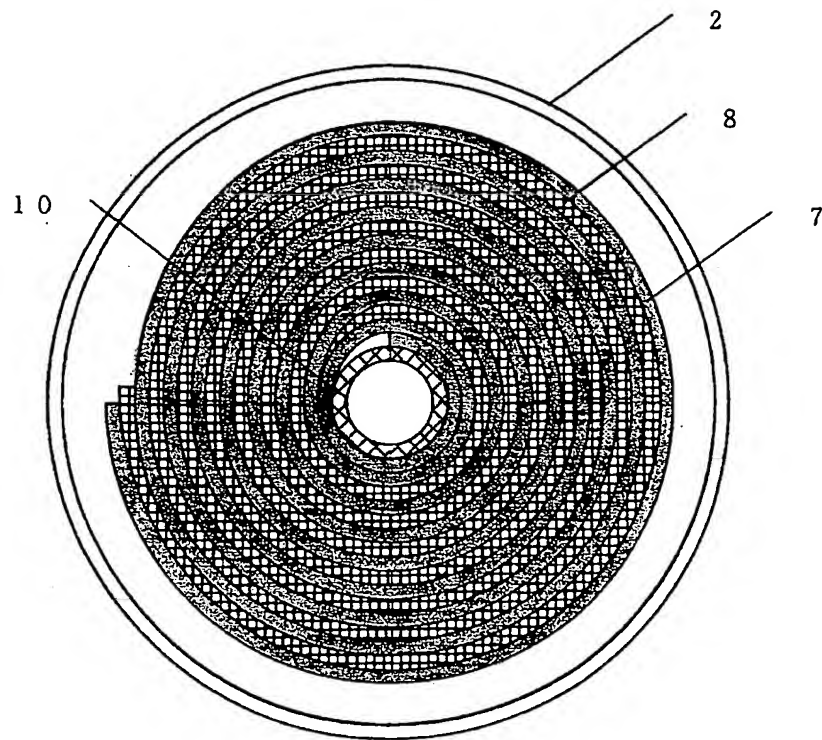
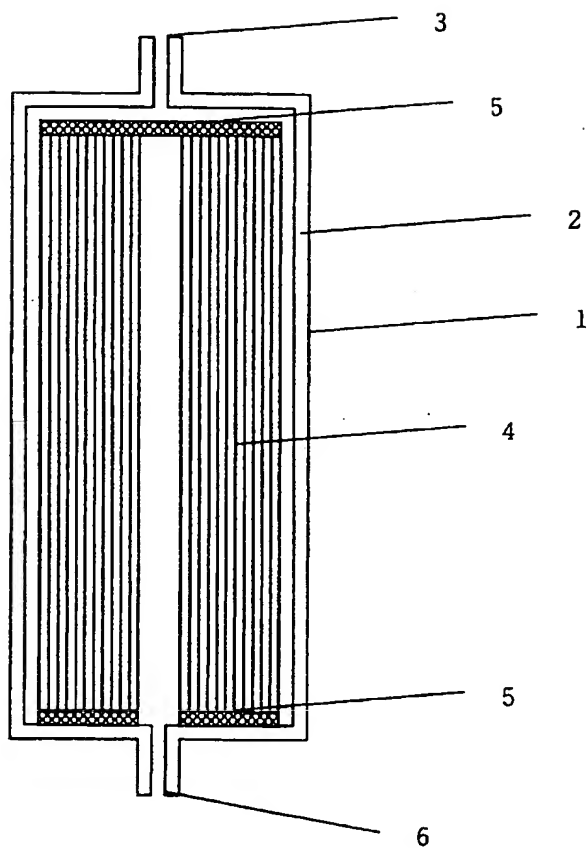


FIG. 6



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/02478

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁶ A61M1/34, A61M1/36

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁶ A61M1/34, A61M1/36

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-1999

Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-1999 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-1999

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 2-46858, A (Terumo Corp.), 16 February, 1990 (16. 02. 90), Full text ; Figs. 1 to 3 (Family: none)	1-6
Y	JP, 2-71837, A (Eastman Kodak Co.), 12 March, 1990 (12. 03. 90), Full text ; Figs. 1 to 4 & GB, 8900241, A & EP, 352917, B1 & AT, 104873, E & DE, 68914898, C & ES, 2052007, T3	1-6

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
3 August, 1999 (03. 08. 99)Date of mailing of the international search report
17 August, 1999 (17. 08. 99)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/02478

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 7

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

This invention relates to methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy (refer to Rule 39(iv) of the Regulations under the PCT).

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 99/02478

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁸ A61M1/34, A61M1/36

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁸ A61M1/34, A61M1/36

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1922-1996
 日本国公開実用新案公報 1971-1999
 日本国登録実用新案公報 1994-1999
 日本国実用新案登録公報 1996-1999

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	J P, 2-46858, A (テルモ株式会社) 16. 2月. 1990 (16. 02. 90) 全文、第1-3図 (ファミリーなし)	1-6
Y	J P, 2-71837, A (イーストマン コダック カンパニ-) 12. 3月. 1990 (12. 03. 90) 全文、第1-4図 & GB, 8900241, A & EP, 352917, B1 & AT, 104873, E & DE, 68914898, C & ES, 2052007, T3	1-6

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

03. 08. 99

国際調査報告の発送日

17.08.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
 郵便番号100-8915
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

稲村正純

3E

9141

電話番号 03-3581-1101 内線 3346

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 7 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
この発明は手術又は治療による人体又は動物の体の処置方法に該当する (特許協力条約に基づく規則39(iv)参照)。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。